

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-34967

⑬ Int. Cl.⁹

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)2月14日

C 07 D 213/40

A 61 K 31/44

31/47

31/505

C 07 D 215/12

235/04

239/26

239/54

ACL

8314-4C

7019-4C

8412-4C

6529-4C

6529-4C C 07 D 239/55

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全15頁)

⑮ 発明の名称 ブタン化合物またはその塩およびその医薬用途

⑯ 特 願 平1-167278

⑰ 出 願 平1(1989)6月29日

⑱ 発 明 者 小 西 満 紘 大分県中津市大字高瀬字林田34-3

⑲ 発 明 者 田 中 寛 福岡県築上郡吉富町大字直江345

⑳ 発 明 者 大 菅 邦 男 大分県中津市大字東浜774番地55号

㉑ 発 明 者 芳 賀 慶 一 郎 大分県中津市中央町1丁目10番地76号

㉒ 出 願 人 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

㉓ 代 理 人 弁理士 高 島 一

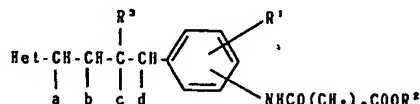
明 細 書

1. 発明の名称

ブタン化合物またはその塩およびその医薬用途

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中、R¹ は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたは-NHCO(CH₂)_nCOOR³ (ここでR³ は水素、低級アルキル、アラルキルを、m は0または1を示す。)を、R² は水素、低級アルキル、アラルキルを、R³ は水素、低級アルキル、フェニル、置換フェニル、アラルキル、置換アラルキルを、Het はビリジル、置換ビリジル、N-置換ビリジニウム、ビリミジニル、ジオキソビリミジニル、ベンズイミダゾリル、置換ベンズイミダゾリル、キノリルを、a、b、c、dはそれぞれ水素を示すか、aとbまたはcとdとが結合して単結合を形成し、nは0または1を示す。)

により表わされるブタン化合物またはその塩。

(2) Het がビリジル、置換ビリジル、N-置換ビリジニウムで、かつa、b、c、dのaとbまたはcとdとが結合して単結合を形成する請求項(1)記載の化合物またはその塩。

(3) 請求項(1)または(2)記載の化合物またはその塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、抗潰瘍剤として有用な新規ブタン化合物またはその塩およびその医薬用途に関する。

〔従来の技術〕

ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレイティン (Chem. Pharm. Bull. 第12巻) (11) 1344~1351ページ (1964) にはグリニヤ試薬によるキナゾリジニウムブロマイドの開環反応により1-(2-ビリジル)-4-フェニル-1,3-ブタジエンが得られることが、Chem. Pharm. Bull., 第13巻 (4) 503~510ページ (1965) には、フ

エニルマグネシウムブロマイドによるモノメチルキナゾリウムブロマイドの開環反応により、1-(3-メチル-2-ピリジル)-4-フェニル-1, 3-ブタジエンまたは1-(2-ピリジル)-2-メチル-4-フェニル-1, 3-ブタジエンが得られることが、Chem. Pharm. Bull., 第26巻(8) 2334~2339ページ(1978)には、グリニヤ試薬によるベンゾ(a)-およびベンゾ(b)キノリジニウムブロマイドの開環反応により、2-(4-フェニル-1, 3-ブタジエニル)キノリンまたは1-(4-フェニル-1, 3-ブタジエニル)イソキノリンが得られることが、また米国特許第 2427286号明細書には、2-シンナミリデン-2-ピコリン、すなわち、1-(2-ピリジル)-4-フェニル-1, 3-ブタジエンなどが殺虫作用を有することが、さらに、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)第19巻(9) 1079~1088ページ(1978)には、モルモット痛みの阻害剤の合成中間体として1-(3-または4-ピリジル)-4-フェニル

ル(置換基としてジクロロ、ニトロ、フェニルを有することもある)-1, 3-ブタジエンが記載されている。

また、抗潰瘍剤としては、胃酸分泌抑制作用などを有し、攻撃因子を減弱させる薬剤が盛んに開発されている一方で、近年は、細胞保護作用、胃粘膜保護作用などを有し防禦因子を増強させる薬剤が注目され、そのような薬剤として2'-カルボキシメトキシ-4, 4'-ビス(3-メチル-2-ブテニルオキシ)カルコン(一般名:ソファルコン)が知られている。

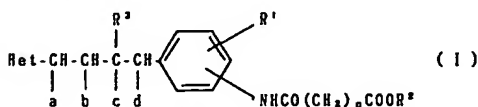
(発明が解決しようとする課題)

本発明者らは、抗潰瘍剤の中でも、防禦因子を増強させる化合物を提供すべく鋭意研究を重ねた結果、ある種の新規なブタン化合物がアスピリン-塩酸潰瘍、エタノール胃粘膜障害およびインドメタシン潰瘍に対する抑制作用、さらに、15-ヒドロキシプロstaglandinデヒドロゲナーゼ拮抗作用を示し、強い抗潰瘍作用を有することを見い出して本発明を完成するに至った。

3

(課題を解決するための手段)

本発明は一般式



(式中、R¹は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたは-NHCO(CH₂)_mCOOR⁴(ここでR⁴は水素、低級アルキル、アラルキルを、mは0または1を示す。)を、R²は水素、低級アルキル、アラルキルを、R³は水素、低級アルキル、フェニル、置換フェニル、アラルキル、置換アラルキルを、Hetはピリジル、置換ピリジル、N-置換ピリジニウム、ピリミジニル、ジオキソピリミジニル、ベンズイミダゾリル、置換ベンズイミダゾリル、キノリルを、a、b、c、dはそれぞれ水素を示すか、aとbまたはcとdとが結合して単結合を形成し、nは0または1を示す。)により表わされるブタン化合物またはその塩およびその医薬用途に関する。

上記各記号の各置換基および原子は次のように

4

定義される。

ハロゲンとは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を;

低級アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの炭素数1~6個のアルキルなどを;

低級アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどの炭素数1~6個の低級アルコキシなどを;

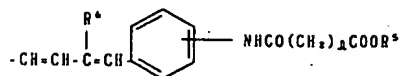
アラルキルとはアルキル部が炭素数1~4個のアルキルを有するものであって、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどを;

置換フェニルおよび置換アラルキルのフェニル核上の置換基とはハロゲン、水酸基、ニトロ、アミノ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、低級アルコキシを;

ピリジルとは2-ピリジル、3-ピリジル、4-

ーピリジルを；

置換ピリジルの置換基とは、低級アルキル、基



(ここでR⁵は水素、低級アルキルを、R⁴は水素、低級アルキル、アラルキルを、nは0または1を示す。)などを；

N-置換ピリジニウムとは置換基として低級アルキルを有するピリジニウムなどであって、例えばN-メチルピリミジニウム、N-エチルピリミジニウム、N-プロピルピリミジニウム、N-イソプロピルピリミジニウム、N-ブチルピリミジニウム、N-イソブチルピリミジニウム、N-第3級ブチルピリミジニウム、N-ペンチルピリミジニウム、N-ヘキシルピリミジニウムを；

ピリミジニルとは2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニルを；

ジオキソピリミジニルとは2, 4-ジオキソ-5-ピリミジニル、2, 4-ジオキソ-6-ピリ

ミジニル、2, 6-ジオキソ-4-ピリミジニル、

2, 6-ジオキソ-5-ピリミジニルなどを；

ベンズイミダゾリルとは4-ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリルなどを；

置換ベンズイミダゾリルの置換基とはハロゲン、水酸基、ニトロ、アミノ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、低級アルコキシを；

キノリルとは2-キノリル、4-キノリル、8-キノリルをそれぞれ示す。

本発明の一般式(Ⅰ)の化合物の塩としては、薬理学的に許容されるもの、たとえば酸付加塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などの無機酸または有機酸との付加塩)、金属塩(ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩など)、第4級アンモニウム塩、アミンとの塩(トリエチルアミンとの塩など)、アミノ酸付加塩(リジン、グルタミンなどとの塩)などがあげられ、また、HetがN-置換ピリジニウムの場合、ハロゲン

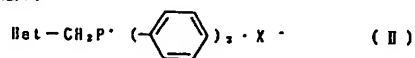
7

との塩を形成する。

本発明によれば、一般式(Ⅰ)の化合物は、たとえば次のような方法により製造することができる。

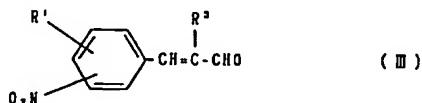
方法Ⅰ：

一般式



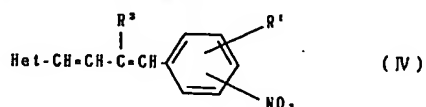
(式中、Xはハロゲンを示し、Hetは前記と同義である。)により変えられるウィティッヒ(Wittig)

試薬と一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により変えられる化合物とをウィティッヒ反応に付すことによって一般式



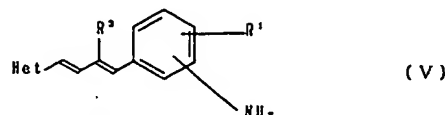
(式中、各記号は前記と同義である。)

8

により変えられる化合物を得ることができる。

反応は通常ビストリメチルシリルアミンリチウム塩などの存在下、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒中、好ましくは窒素気流下に約-50℃から室温で4~24時間で進行する。反応生成物(化合物(Ⅳ))はトランス体とシス体の混合物であるが、再結晶を行うことにより結晶性の良い化合物(Ⅳ)のトランス体のみ単離することができる。

得られた化合物(Ⅳ)のトランス体をエタノールまたはメタノール等のアルコール中、室温から50℃で、鉄・塩酸を用いて1~2時間還元し、アニリン誘導体とする。反応終了後、水酸化ナトリウムを用いて中和し、セライトを用いて濾過し、適当に処理することによって、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

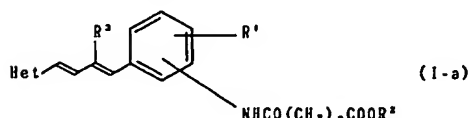
により変えられる化合物を得る。

次に、化合物(V)をクロロホルムまたはジクロロメタンなどの溶媒中で、トリエチルアミンなどの脱酸剤の存在下、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により変えられる化合物と室温にて1~2時間反応させ、適当に処理することによって一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により変えられる化合物を得る。

原料化合物(II)は一般式



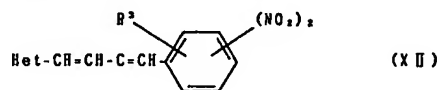
(式中、各記号は前記と同義である。)

により変えられる化合物とトリフェニルホスフィンベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒中、室温から約50℃で8~24時間反応させる

1 1

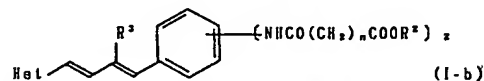
(式中、各記号は前記と同義である。)

により変えられるウィティッヒ試薬を方法1と同様に処理することによって一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により変えられる化合物を得、さらに方法1と同様に処理することによって一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により変えられる化合物を得る。

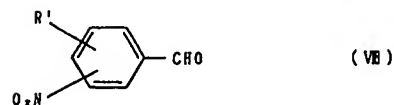
原料化合物(X)は一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により変えられる化合物とトリフェニルホスホラニリデンアセトアルデヒドとを窒素気流下、ニトロベンゼン中、室温で24~48時間反応させることにより、また、原料化合物(XI)は一般式

ことより、また、原料化合物(III)は一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により変えられる化合物と一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により変えられる化合物とをアルカリ(水酸化ナトリウムなど)の水溶液中、氷冷下から80℃で30分から8時間反応させることにより得られる。

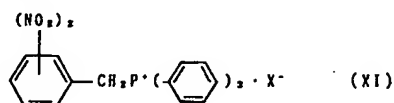
方法2:

一般式

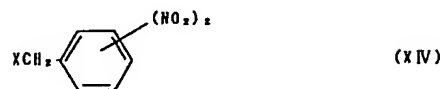


(式中、各記号は前記と同義である。)

により変えられるα,β-不飽和アルデヒド化合物と一般式



1 2



(式中、各記号は前記と同義である。)

により変えられる化合物とトリフェニルホスフィンベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒中、室温から約50℃で8~24時間反応させることにより得られる。

方法3:

一般式



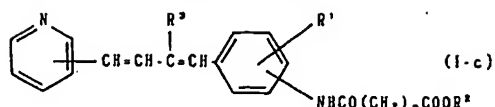
(式中、各記号は前記と同義である。)

により変えられる化合物と化合物(III)とを、大過剰の無水酢酸中で10~72時間還流させることによって、化合物(IV)を得ることができ、以下、方法1と同様に処理することによって化合物(I-a)に導くことができる。

方法4:

一般式(I)の化合物のうち、HetがN-置

換ピリジニウムである化合物は一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表わされる化合物と一般式



(式中、 R^1 は低級アルキルを、 Y はハロゲンなどの陰イオン残基を示す。)

により表わされる化合物とを反応させることにより得られる。

反応は通常無溶媒中もしくはクロロホルム、ジクロロメタン、ブタノールなどの反応に不活性な溶媒中、室温から200℃で数時間から数日間で行進する。

方法5:

一般式(I)の化合物のうち、ブタン鎖を有する化合物は次のようにして製造される。即ち、一般式

[余白]

15

物のうち、 Het がN-置換ピリジニウム以外の基を示し、 R^1 が水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシを示し、 R^2 が低級アルキル、アラルキルである化合物を含むメタノールまたは含水エタノール中で2~4規定の水酸化ナトリウム水溶液によりエステルの加水分解を行うことにより得ることができる。

反応は通常室温で2~24時間で行進する。

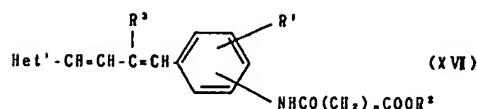
方法7:

一般式(I)の化合物のうち、 Het がN-置換ピリジニウム以外の基を示し、 R^1 が水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシを示し、 R^2 が低級アルキル、ベンジルである化合物は、一般式(I)の化合物のうち、 Het がN-置換ピリジニウム以外の基を示し、 R^1 が水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシを示し、 R^2 が水素である化合物と一般式



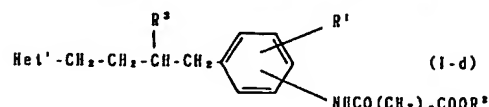
(式中、 R^2 は低級アルキル、ベンジルを、 X は前記と同義である。)

17



(式中、 Het は Het のうち、N-置換ピリジニウム以外の基を示し、他の記号は前記と同義である。)

により表わされる化合物とメタノールまたはエタノール中、5~10%のピリジニウム炭素などを用いた水素ガス添加による接触還元により一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表わされる化合物に導くことができる。

反応は室温から40℃で3~8時間で行進する。

方法6:

一般式(I)の化合物のうち、 Het がN-置換ピリジニウム以外の基を示し、 R^1 が水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシを示し、 R^2 が水素である化合物は、一般式(I)の化合

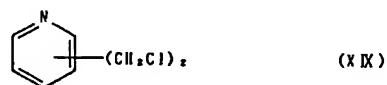
16

により表わされる化合物とを炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどの脱酸剤の存在下、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ピリジンなどの反応に不活性な溶媒中で反応させることによって得ることができる。

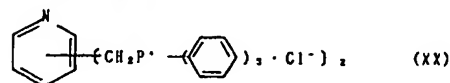
反応は室温から150℃で数時間から数日間で行進し、好ましくは脱酸剤兼反応溶媒としてピリジンを用いることもできる。

方法8:

式

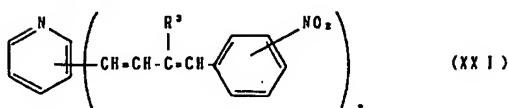


により表わされる化合物とトリフェニルホスフィンをベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒中、室温から約50℃で8~24時間反応させることにより一般式



18

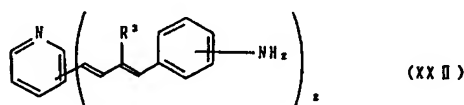
により変えられる化合物とし、次いで化合物(Ⅲ)のR'が水素である化合物と反応させることによって一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

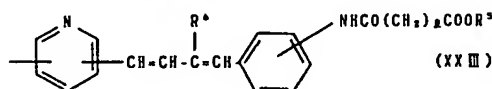
により変えられる化合物を得ることができる。

化合物(XXI)を再結晶してそのトランス体を単離し、次いで方法1と同様に還元することにより一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により変えられる化合物を得、さらに化合物(VI)を反応させることによって一般式(Ⅰ)の化合物のうち、H₂が基



19

が加水分解されうるエステルとすることができる。そのエステルとは、たとえば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、1-アセトキシエチル、1-ピバロイルオキシエチルなどのアルカノイルオキシアルキルエステル、エトキシカルボニルオキシメチル、1-エトキシカルボニルオキシエチルなどのアルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、フタリジル、ジメトキシフタリジルなどのエステル、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、N-メチルカルバモイルメチル、N,N-ジメチルカルバモイルメチル、N,N-ジエチルカルバモイルメチルなどのカルバモイルアルキルエステル、メトキシメチル、メトキシエチルなどのアルコキシアルキルエステルまたは5-メチルー1,3-ジオキソレン-2-オン-4-イルメチルエステルなどである。

本発明の一般式(Ⅰ)の化合物またはその塩は水和物または溶媒和物としても存在し得、本発明はそれらを包含するものである。

本発明の一般式(Ⅰ)の化合物におけるシス体、

(式中、各記号は前記と同義である。)

を示し、R²がアルキルである化合物を得ることができる。

反応は方法1の対応する反応条件に従うことにより進行する。

このようにして得られた本発明の一般式(Ⅰ)の化合物は再結晶法、クロマト法などの常法により単離精製することができる。

本発明の一般式(Ⅰ)の化合物は無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸など)、有機酸(フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸など)と常法により処理することより、前記した酸付加塩とすることができる。また、分子内にカルボキシル基を有する場合は、金属水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウムなど)、水酸化アルミニウム、アミン(トリエチルアミンなど)、アミノ酸(リジン、グルタミンなど)と常法により処理することにより前記した対応する塩とすることができ、さらには、常法にて生体内

20

トランス体の幾何異性体、また、不斉炭素に基づく光学異性体および立体異性体ならびにそれらの混合物は本発明にすべて包含されるものである。

本発明化合物中、前記のような異性体が存在する場合には、通常それらの混合物として得られるが、これらの混合物は常法により幾何異性体、光学異性体および立体異性体に分割することができる。また、これらの各異性体は対応する各出発化合物を使用することによっても製造することができ、個々の異性体は分別再結晶またはクロマトグラフィーによって精製できる。

(作用および発明の効果)

本発明の化合物の強力な抗潰瘍作用を以下の薬理実験例により詳述する。なお、本発明の実験例中、対照薬として、2'-カルボキシメトキシ-4,4'-ビス(3-メチルー2-ブテニルオキシ)カルボン(一般名:ソファルコン)を用いた。

実験例1:アスピリン-塩酸潰瘍に対する作用

雄性ウィスター(Wistar)系ラット(体重160~230g)を約20時間絶食して用いた。ラッ

トに0.3規定塩酸を含む0.5%メチルセルロース溶液に懸濁したアスピリン100mg/kgを経口投与した。4時間後に胃を摘出して発生した障害面積を測定して、その総和の平方根を潰瘍指数とした。被験液はアスピリン-塩酸投与の30分前に経口投与した。また、コントロールとして被験液に代えて0.5%メチルセルロース溶液を用いた。本試験の結果を第1表に示す。

(以下余白)

第 1 表

試験薬物	用量 (mg/kg)	動物数	潰瘍指数 (平均±S.E.)	抑制率 (%)
コントロール	—	16	4.30±0.41	—
実施例1の化合物	10	16	2.31±0.45**	46
コントロール	—	16	5.33±0.61	—
実施例1の化合物	30	16	1.79±0.23**	66
コントロール	—	16	6.31±0.63	—
ソフアルコン	100	16	2.72±0.51**	57

(**は $p < 0.01$ 、S.E.は標準誤差を意味する)

23

実験例2：エタノール胃粘膜障害に対する作用

雄性ウィスター(Wistar)系ラット(体重170~250g)を約48時間絶食、20時間絶水して用いた。ラットに100%エタノール(5ml/kg)を経口投与した。1時間後に胃を摘出して発生した障害面積を測定し、その総和の平方根を潰瘍指数とした。被験液はエタノール投与の30分前に経口投与した。また、コントロールとして被験液に代えて0.5%メチルセルロース溶液を用いた。本試験の結果を第2表に示す。

(以下余白)

第 2 表

試験薬物	用量 (mg/kg)	動物数	潰瘍指数 (平均±S.E.)	抑制率 (%)
コントロール	—	16	3.00±0.36	—
実施例1の化合物	3	16	1.70±0.24**	43
コントロール	—	16	4.05±0.68	—
実施例1の化合物	10	16	1.56±0.29**	61
コントロール	—	16	3.00±0.36	—
実施例1の化合物	30	16	0.29±0.11**	90
コントロール	—	16	4.69±0.53	—
ソフアルコン	10	16	4.47±0.59**	5
コントロール	—	16	4.28±0.55	—
ソフアルコン	100	16	0.87±0.20**	80

(**は $p < 0.01$ 、S.E.は標準誤差を意味する)

25

—515—

26

実験例3：インドメタシン潰瘍に対する作用

雄性ドンリュウ(Donryu)系ラット(体重170～220g)を約20時間絶食して用いた。ラットにインドメタシン20mg/kgを皮下投与した。6時間後に胃を摘出して発生した障害の長さを測定し、その総和の平方根を潰瘍指数とした。被験液はインドメタシン投与の30分前に経口投与した。また、コントロールとして被験液に代えて0.5%メチルセルロース溶液を用いた。本試験の結果を第3表に示す。

(以下余白)

第 3 表

試験薬物	用量 (mg/kg)	動物数	潰瘍指数 (平均±S.E.)	抑制率 (%)
コントロール	—	16	4.05±0.35	—
実施例1の化合物	100	16	1.84±0.44**	55
コントロール	—	18	4.91±0.44	—
ソファールコン	100	18	5.31±0.47**	8
コントロール	—	18	5.12±0.26	—
ソファールコン	300	18	3.29±0.45**	36

(**は $p < 0.01$ 、S.E.は標準誤差を意味する)

27

実験例4：急性毒性

本発明の化合物：2-((E, E)-4-(4-メトキシリルアミノフェニル)-1,3-ブタジエニル)ピリジン・塩酸塩・1/2水和物を雄性マウス群に静脈内に30、100、300mg/kg投与したが、5日目まで死亡例はなく、また100、300、1000mg/kgを経口投与しても5日目まで死亡例は認められなかった。また、本発明のその他の化合物においても同様に低毒性であった。

以上の実施例および各種薬理実験から明らかのように、本発明の化合物またはその塩は、アスピリン-塩酸潰瘍、エタノール胃粘膜障害、インドメタシン潰瘍、水浸拘束ストレス潰瘍などの潰瘍モデルにおいて、顕著な抗潰瘍作用を有し、また、最近抗潰瘍作用の一作用機作と考えられている15-ヒドロキシプロstaglandinデヒドロゲナーゼ拮抗作用〔ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(European Journal of Pharmacology), 第125巻、第185頁、1986年〕を示し、強い防禦型の抗潰瘍作用を有することか

28

ら、抗消化性潰瘍剤の有効成分として胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎などの症状の治療、処置に使用することができる。

本発明の一般式(1)の化合物またはその塩を医薬として用いる場合、通常生理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤などと混合して錠剤、カプセル剤、散剤、注射剤などの剤型で患者に安全に投与される。その投与量は患者の症状、体重などによって変わりうるが、通常成人1日当たり経口投与で1～500mg程度である。

〔実施例〕

以下、実施例により本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

実施例1

(I) 2-クロロメチルピリジンの塩酸塩とトリフェニルホスフィンより調製したウィテッヒ(Wittig)試薬44gをテトラヒドロフラン160mlに懸濁させ、-50～-30℃に冷却する。この懸濁液中にリチウムビストリメチルシリルアミ

ド1.0モル、テトラヒドロフラン溶液206mlを約1.5時間かけてゆっくりと滴下する。この間上記温度に保ちながら攪拌する。その後反応温度を室温まであげて、さらに1時間攪拌する。この反応液にp-ニトロシナナムアルデヒド20gを加え、室温にて5時間攪拌する。以上の操作は窒素気流中にて行う。反応終了後、不溶物を濾去し、濾液を減圧で濃縮する。残渣をメタノール-アセトンの混合溶媒に溶かし、これに塩酸-エタノールを加えて析出する結晶を濾取し、アセトンで充分洗浄すると、橙黄色の粉末状結晶約23gが得られる。得られた結晶をメタノール-アセトンから再結晶すると、2-[(E, E)-4-(4-ニトロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩(E体)13.9gと2-[(Z, E)-4-(4-ニトロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩(Z体)4.8gが得られる。

(2) (1)で得られたE体化合物13.9gと鉄粉10.2gをエタノール150mlに懸濁させ、室温で攪拌

しながら4規定塩酸51mlを約40分で滴下する。滴下後、さらに1時間攪拌し、次いでこの反応液に40%水酸化ナトリウム溶液50mlを加える。残った水溶液にクロロホルムを加えて抽出する。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にクロロホルムを除去する。残渣にイソプロピルエーテルを加えて減圧下に濾取すると、橙黄色の粉末の2-[(E, E)-4-(4-アミノフェニル)-1, 3-ブタジエニル]ピリジン8.6gが得られる。融点152~155℃

(3) (2)で得られた化合物8.6gをジクロロメタン120mlに溶かし、これにトリエチルアミン9.8mlを加える。この溶液にエチルオキサリルクロリド8mlをジクロロメタン8mlに溶かしたものを約45分間で室温にて攪拌しながら滴下する。さらに30分間室温で攪拌し、その後反応液に水を加えて抽出する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去すると淡黄褐色粉末が得られる。この粉末をアセトンに溶かし、塩酸-イソプロピルアルコールで処理することにより、橙黄

31

色結晶性粉末の2-[(E, E)-4-(4-エトキシサルアミノフェニル)-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩10.8gが得られる。融点187~189℃(分解)

実施例2

実施例1(1)で得られた2-[(Z, E)-4-(4-ニトロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩4.8gを実施例1(2)、(3)と同様に反応、処理することにより、黄橙色結晶性粉末の2-[(Z, E)-4-(4-エトキシサルアミノフェニル)-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩2.7gが得られる。融点174~175℃(分解)

以下、実施例1、2と同様の方法を用いることによって以下の化合物を得ることができる。

- * 2-[(E, E)-4-(2-エトキシサルアミノフェニル)-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩、融点189~190℃(分解)
- * 4-[(E, E)-4-(2-エトキシサルアミノフェニル)-1, 3-ブタジエニル]ピリ

32

ジン・塩酸塩、融点189~190℃(分解)

- * 4-[(E, E)-4-(3-エトキシサルアミノフェニル)-3-メチル-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩・½水和物、融点182~185℃(分解)

- * 2-[(E, E)-4-(3-エトキシサルアミノフェニル)-3-メチル-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩、融点164~166℃(分解)

- * 4-[(E, E)-4-(4-エトキシサルアミノフェニル)-3-メチル-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩・½水和物、融点208~209℃(分解)

- * 2-[(E, E)-4-(4-エトキシサルアミノフェニル)-3-メチル-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩、融点187~188℃(分解)

- * 2-[(E, E)-4-(4-エトキシカルボニルアセチルアミノフェニル)-3-メチル-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩、融点

187~189℃(分解)

* 4-[(E, E)-4-(3-エトキサリルアミノ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩・1水和物、融点183~185℃(分解)

* 2-[(E, E)-4-(4-エトキサリルアミノ-3-メトキシフェニル)-3-メチル-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩・4/5水和物、融点180~182℃(分解)

* 4-[(E, E)-4-(3-エトキシカルボニルアセチルアミノ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩、融点174~177℃(分解)

* 2-[(E, E)-4-(3-エトキサリルアミノ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩、融点199~200℃(分解)

* 2-[(E, E)-4-(4-エトキシカルボニルアセチルアミノ-3-メトキシフェニル)-3-メチル-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・

35

融点169~172℃(分解)

* 4-[(E, E)-4-(2-クロロ-5-エトキサリルアミノフェニル)-3-メチル-1, 3-ブタジエニル]ピリジン、融点197~199℃

* 4-[(E, E)-4-(2-クロロ-5-エトキシカルボニルアセチルアミノフェニル)-3-メチル-1, 3-ブタジエニル]ピリジン、融点155~158℃

* 2-[(E, E)-4-(2-クロロ-5-エトキサリルアミノフェニル)-3-メチル-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩、融点207~209℃(分解)

* 2-[(E, E)-4-(3-エトキシカルボニルアセチルアミノ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩・1水和物、融点125~128℃(分解)

* 4-[(E, E)-4-(3-エトキサリルアミノフェニル)-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩・1/2水和物、融点182~184℃

37

塩酸塩、融点185~186℃(分解)

* 2-[(E, E)-4-(3-エトキサリルアミノフェニル)-3-メチル-1, 3-ブタジエニル]キノリン・塩酸塩・1/2水和物、融点207~209℃(分解)

* 2-[(E, E)-4-(3-エトキシカルボニルアセチルアミノフェニル)-3-メチル-1, 3-ブタジエニル]キノリン・塩酸塩・3/4水和物、融点135~138℃(分解)

* 2-[(E, E)-4-(4-エトキサリルアミノフェニル)-3-メチル-1, 3-ブタジエニル]キノリン・塩酸塩・1/2水和物、融点214~216℃(分解)

* 4-[(E, E)-4-(4-クロロ-3-エトキサリルアミノフェニル)-3-メチル-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩・2/3水和物、融点177~179℃(分解)

* 2-[(E, E)-4-(4-クロロ-3-エトキサリルアミノフェニル)-3-メチル-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩・1水和物、

36

(分解)

* 4-[(E, E)-4-(4-エトキサリルアミノフェニル)-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩・1/2水和物、融点238~240℃(分解)

* 2-[(E, E)-4-(3-エトキサリルアミノフェニル)-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩・2/3水和物、融点154~155℃(分解)

* 2-[(E, E)-4-(4-メトキサリルアミノフェニル)-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩・1/2水和物、融点189~191℃(分解)

* 2-[(E, E)-4-(4-エトキシカルボニルアセチルアミノフェニル)-1, 3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩、融点215~218℃(分解)

* 2-[(E, E)-4-(4-エトキサリルアミノフェニル)-1, 3-ブタジエニル]ピリジン、融点173~175℃

38

* 2-[(E, E)-3-エチル-4-(4-エトキシサルアミノフェニル)-1,3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩・2/3 水和物、融点 187~190℃(分解)

* 2-[(E, E)-4-(4-エトキシサルアミノフェニル)-3-フェニル-1,3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩、融点 206~209℃(分解)

* 2-[(E, E)-4-(4-メトキシサルアミノフェニル)-3-メチル-1,3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩・1/3 水和物、融点 184~186℃(分解)

* 2-[(E, E)-4-(4-エトキシサルアミノフェニル)-3-メチル-1,3-ブタジエニル]ピリジン、融点 142~145℃

* 2-[(E, E)-4-(4-エトキシサルアミノフェニル)-3-プロピル-1,3-ブタジエニル]ピリジン

* 2-[(E, E)-3-ブチル-4-(4-エトキシサルアミノフェニル)-1,3-ブタジ

エニル]ピリジン・塩酸塩・1/3 水和物、融点

155~158℃(分解)

* 2-[(E, E)-3-ベンジル-4-(4-エトキシサルアミノフェニル)-1,3-ブタジエニル]ピリジン

実施例 3

(1) m-ニトロベンジルクロリドとトリフェニルホスフィンより調製したウィテッヒ試薬 9 g をテトラヒドロフラン 20 ㎖に懸濁させ、-50~-30℃に冷却する。この懸濁液中にリチウムビストリメチルシリルアミド 1.0 モル、テトラヒドロフラン溶液 20 ㎖を約 1 時間かけてゆっくりと滴下する。この間上記温度に保ちながら攪拌する。その後、反応温度を室温まであげてさらに 30 分間攪拌する。この反応液にピリジン-3-アルデヒドとトリフェニルホスホラニリデンアセトアルデヒドより調製した 3-(3-ピリジル)-アクリルアルデヒド 2.8 g を加えて室温にて 4 時間攪拌する。以上の操作は窒素気流中で行う。反応終了後、実施例 1 (1)と同様に反応、処理すること

39

により、黄色結晶の 3-[(E, E)-4-(3-ニトロフェニル)-1,3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩 2.3 g が得られる。

(2) (1)で得られた化合物を実施例 1 (2)と同様に鉄粉 1.8 g および 4 規定塩酸 9 ㎖で還元後、40%水酸化ナトリウムで処理すると、黄土色粉末の 3-[(E, E)-4-(3-アミノフェニル)-1,3-ブタジエニル]ピリジン 1.3 g が得られる。

(3) (2)で得られた化合物をエチルオキシザリルクロリド 1.5 ㎖とトリエチルアミン 2.8 ㎖を用いて実施例 1 (3)と同様に反応、処理することにより黄土色粉末 1.2 g が得られる。この粉末をさらにメタノール-アセトンより再結晶すると黄土色結晶性粉末の 3-[(E, E)-4-(3-エトキシサルアミノフェニル)-1,3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩・1/3 水和物 0.9 g が得られる。融点 190~191℃(分解)

以下、実施例 3 と同様の方法を用いることによって以下の化合物を得ることができる。

40

* 4-[(E, E)-4-(3,5-ジエトキシサルアミノフェニル)-1,3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩・1 水和物、融点 191~193℃(分解)

* 4-[(E, E)-4-(3,5-ジエトキシカルボニルアセチルアミノフェニル)-1,3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩・1 水和物、融点 90~95℃(分解)

* 3-[(E, E)-4-(4-エトキシサルアミノフェニル)-1,3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩、融点 197~198℃(分解)

* 2-[(E, E)-4-(4-エトキシサルアミノフェニル)-1,3-ブタジエニル]-6-メチルピリジン・塩酸塩・1/3 水和物、融点 193~194℃(分解)

* 2-[(E, E)-4-(3-エトキシサルアミノフェニル)-1,3-ブタジエニル]-6-メチルピリジン・塩酸塩・1/3 水和物、融点 152~155℃(分解)

実施例 4

(1) 4-メチルピリミジン5gと α -メチル-4-ニトロシンナムアルデヒド10.1gを無水酢酸9mlに溶かし、72時間還流する。反応終了後、水を加えて析出する淡褐色粉末を濾取する。この淡褐色粉末をシリカゲル約300g、展開溶媒クロロホルムにて精製し、得られた黄土色粉末をメタノール-イソプロピルエーテルより再結晶すると、黄土色結晶性粉末として4-[(E, E)-3-メチル-4-(4-ニトロフェニル)-1,3-ブタジエニル]ピリミジン4.5gが得られる。融点160~163℃

(2) (1)で得られた化合物を実施例1(2)と同様に鉄粉と塩酸にて還元し、次いで水酸化ナトリウムで処理することにより、黄土色粉末の4-[(E, E)-3-メチル-4-(4-アミノフェニル)-1,3-ブタジエニル]ピリミジン2.8gが得られる。

(3) (2)で得られた化合物をエチルオギザリクロリドおよびトリエチルアミンを用いて実施例1(3)と同様に反応、処理することにより、赤褐色結

晶として4-[(E, E)-4-(4-エトキシサリルアミノフェニル)-3-メチル-1,3-ブタジエニル]ピリミジン・塩酸塩1.9gが得られる。融点190~192℃(分解)

以下、実施例4と同様の方法を用いることによって以下の化合物を得ることができる。

* 4-[(E, E)-4-(2-エトキシサリルアミノフェニル)-1,3-ブタジエニル]ピリミジン・塩酸塩、融点162~165℃(分解)

実施例5

実施例1(3)で得られた2-[(E, E)-4-(4-エトキシサリルアミノフェニル)-1,3-ブタジエニル]ピリジン0.7gにメチルイオダイド40mlを加え、室温で2日間攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、残渣にイソプロピルエーテルを加えて濾取する。メタノール-イソプロピルエーテルより再結晶することにより、赤褐色の2-[(E, E)-4-(4-エトキシサリルアミノフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1-メチルピリジニウムアイオダイド0.9gが得られ

4 3

る。融点221~222℃(分解)

実施例6

実施例3と同様にして得られた2-[(E, E)-4-(4-エトキシサリルアミノフェニル)-1,3-ブタジエニル]-6-メチルピリジン・塩酸塩1.9gをメタノール100mlに溶かし、5%パラジウム-炭素(水分5.4%)0.6gを加え、常圧にて水系による接触還元を行う。約5時間水系を吹き込みながら攪拌する。反応終了後、触媒を濾去し、濾液を減圧で濃縮する。得られた残渣をエタノール-イソプロピルエーテルより再結晶すると、無色から微黄色粉末状結晶の2-[(4-(4-エトキシサリルアミノフェニル)ブチル)-6-メチルピリジン・塩酸塩・2/3水和物]0.85gが得られる。融点143~145℃(分解)

以下、実施例6と同様の方法を用いることによって以下の化合物を得ることができる。

* 2-[(4-(4-エトキシサリルアミノフェニル)ブチル)ピリジン・塩酸塩・1水和物、融点156~158℃(分解)]

4 4

実施例7

実施例1と同様にして得られた2-[(E, E)-4-(3-エチルマロニルアミノ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-1,3-ブタジエニル]ピリジン・塩酸塩1.0gをメタノール20mlに溶かし、4規定水酸化ナトリウム約2mlを加え、室温で6時間放置する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣に水を加える。この水溶液に4規定塩酸を加えてpHを約4.0に調整する。析出した結晶を濾取し、メタノール-イソプロピルアルコールより再結晶すると、黄土色結晶性粉末の2-[(E, E)-4-(3-カルボキシアセチルアミノ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-1,3-ブタジエニル]ピリジン・1/3水和物0.6gが得られる。融点160~161℃(分解)

以下、実施例7と同様の方法を用いることによって以下の化合物を得ることができる。

* 2-[(E, E)-3-メチル-4-(3-オキサリルアミノフェニル)-1,3-ブタジエニル]

ビリジン・ナトリウム塩・ $\frac{1}{2}$ 水和物、融点263
~266℃(分解)

* 2-[(E, E)-3-メチル-4-(4-
オキサリミノフェニル)-1, 3-ブタジエニ
ル]ビリジン・ナトリウム塩、融点300℃以上
(分解)

* 2-[(E, E)-4-(3-カルボキシア
セチルアミノフェニル)-3-メチル-1, 3-
ブタジエニル]ビリジン・塩酸塩、融点196~
200℃(分解)

* 4-[(E, E)-3-メチル-4-(4-
メトキシ-3-オキサリミノフェニル)-1, 3-
ブタジエニル]ビリジン・1水和物、融点215
~216℃(分解)

* 4-[(E, E)-4-(3-カルボキシア
セチルアミノ-4-メトキシフェニル)-3-メ
チル-1, 3-ブタジエニル]ビリジン・塩酸塩、
融点155~156℃(分解)

* 2-[(E, E)-4-(5-カルボキシア
セチルアミノ-2-クロロフェニル)-3-メチ

47

この間、反応温度は-50~-30℃に保つ。そ
の後さらに1時間室温で攪拌する。なお、以上の
操作は窒素気流中で行う。反応終了後、実施例1
(1)と同様に反応、処理することにより、褐色粉末
の2, 6-ビス[(E, E)-4-(4-ニトロ
フェニル)-1, 3-ブタジエニル]ビリジン・
塩酸塩4.0gが得られる。

(2) (1)で得られた化合物を2倍モルの鉄粉と塩
酸で実施例1(2)と同様に還元後、水酸化ナトリウ
ムで処理すると、赤褐色粉末の2, 6-ビス[(E,
E)-4-(4-アミノフェニル)-1, 3-ブ
タジエニル]ビリジン2.1gが得られる。

(3) (2)で得られた化合物をエチルオキサリル
クロリドとトリエチルアミンを用いて実施例1(3)と
同様に反応、処理することにより、橙黄色結晶性の
2, 6-ビス[(E, E)-4-(4-エトキサリ
ルアミノフェニル)-1, 3-ブタジエニル]ビ
リジン・塩酸塩・2水和物0.35gが得られる。
融点183~187℃(分解)

以下、実施例1~8のいずれかの方法を用いる

ル-1, 3-ブタジエニル]ビリジン・塩酸塩・
1水和物、融点150~153℃(分解)

* 2-[(E, E)-4-(4-オキサリミ
ノフェニル)-1, 3-ブタジエニル]ビリジン・
1水和物、融点213~214℃(分解)

* 2-[(E, E)-3-メチル-4-(4-
オキサリミノフェニル)-1, 3-ブタジエニ
ル]ビリジン・1水和物、融点209~210℃
(分解)

実施例8

(1) 2, 6-ジクロロメチルビリジンの塩酸塩
とトリフェニルホスフィン2当量より調製したウ
ィテッヒ試薬15.5gをテトラヒドロフラン50
mlに懸濁させ、-50~-30℃に冷却する。こ
の懸濁液にリチウムビストリメチルシリルアミド
の1.0モルテトラヒドロフラン溶液66mlを1.5
時間で滴下する。その後、室温にて30分間攪拌
し、再び-50~-30℃にする。次に、p-ニ
トロシナナムアルデヒド8.6gをテトラヒドロフ
ラン50mlに溶解したものを30分間で滴下する。

48

ことによって以下の化合物を得ることができる。

* 2-[4-(3-エトキサリルアミノフェニ
ル)-3-メチル-1, 3-ブタジエニル]-5,
6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール・塩酸
塩・ $\frac{1}{3}$ 水和物、融点228~231℃(分解)

* 2-[(E, E)-4-(2-エトキサリル
アミノフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-5-
クロロ-1H-ベンズイミダゾール・塩酸塩・
 $\frac{1}{2}$ 水和物、融点212~213℃(分解)

次に、本発明の化合物のうち2-[(E, E)
-4-(4-エトキサリルアミノフェニル)-1,
3-ブタジエニル]ビリジン・塩酸塩〔実施例1
の化合物〕を活性成分とした製剤例を示す。

実施例9：カプセル剤

実施例1の化合物	20g
微結晶セルローズ	65g
トウモロコシデンプン	20g
乳糖	22g
ポリビニルピロリドン	3g
全 量	130g

上記成分を常法により顆粒化したのち、ゼラチン硬カプセル1,000カプセルに充填した。1カプセル中に実施例1の化合物20mgを含有する。

実施例10：散剤

実施例1の化合物	50g
微結晶セルローズ	400g
トウモロコシデンプン	550g
全 量	1,000g

実施例1の化合物をアセトンに溶解し、次いでこれを微結晶セルローズに吸着させたのち、乾燥した。これをトウモロコシデンプンと混合し、常法により散剤として、実施例1の化合物の20倍散剤を調製した。

実施例11：錠剤

実施例1の化合物	10g
トウモロコシデンプン	10g
乳 糖	20g
カルボキシメチルセルローズカルシウム	10g
微結晶セルローズ	35g

51

蒸留水 全 量 1,000g

実施例1の化合物、Nikkol HCO-、ゴマ油および半量のプロピレングリコールを混合して約80℃で加温溶解し、これにリン酸緩衝液および塩化ナトリウムとプロピレングリコールを予め溶解した蒸留水を約80℃に加温して加え、全量1,000mlの水溶液とした。この水溶液を2mlのアンブルに分注して凍結したのち、加温滅菌した。1管中、実施例1の化合物20mgを含有する。

特許出願人 吉富製菓株式会社

代理人 弁理士 高 島



53

ポリビニルピロリドン	5g
タルク	10g
全 量	100g

実施例1の化合物をアセトンに溶解し、次いでこれを微結晶セルローズに吸着させたのち、乾燥した。これにトウモロコシデンプン、乳糖、カルボキシメチルセルローズカルシウムを混合し、次いでポリビニルピロリドンの水溶液を結合剤として加えて常法により顆粒化した。これを滑沢剤としてタルクを加えて混合したのち、1錠100mgの錠剤に打錠した。1錠中には実施例1の化合物10mgを含有する。

実施例12：注射剤

実施例1の化合物	10g
可溶化剤Nikkol HCO-60 (日光ケミカル社製品名)	37g
ゴマ油	2g
塩化ナトリウム	9g
プロピレングリコール	40g
リン酸緩衝液(0.1M, pH6.0)	100g

52

手続補正書 (自発)

平成1年10月18日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

平成1年特許願第167278号

2. 発明の名称

ブタン化合物またはその塩およびその医薬用途

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名 称 吉富製菓株式会社

4. 代 理 人 ㊟541

住所 大阪市中央区平野町三丁目3番9号

(湯木ビル)

高島国際特許事務所

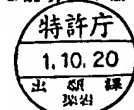
TEL.(06) 227-1156

氏名 弁理士 (8079) 高 島

5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

方式
審査



1

6. 補正の内容

(1) 明細書第4頁第19行および第29頁第17行の「拮抗作用」をそれぞれ「阻害作用」に訂正する。

(2) 明細書第7頁下から第10～5行の「N-メチルビリジニウム・・・N-ヘキシルビリジニウムを」を「N-メチルビリジニウム、N-エチルビリジニウム、N-プロピルビリジニウム、N-イソプロピルビリジニウム、N-ブチルビリジニウム、N-イソブチルビリジニウム、N-第3級ブチルビリジニウム、N-ペンチルビリジニウム、N-ヘキシルビリジニウムを」に訂正する。

(3) 明細書第26頁第2表中、

「コントロール	—	16	4.69±0.53	—
ソファルコン	10	16	4.47±0.59**	5」

を以下の通り訂正する。

「コントロール	—	16	4.69±0.53	—
ソファルコン	10	16	4.47±0.59	5」

(4) 明細書第28頁第3表中、

「コントロール	—	18	4.91±0.44	—
ソファルコン	100	18	5.31±0.47**	-8」

を以下の通り訂正する。

「コントロール	—	18	4.91±0.44	—
ソファルコン	100	18	5.31±0.47	-8」

以上